

---

総 説

---

## 生活習慣病における遺伝因子と環境因子の相互関連について —アルデヒド脱水素酵素 aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 の遺伝子多型に おける遺伝因子-環境因子相互関連の例

中村 保幸<sup>1)</sup>, 環 慎二<sup>2)</sup>, 上島 弘嗣<sup>3)</sup>

アルデヒド脱水素酵素 aldehyde dehydrogenase (ALDH)-2 遺伝子多型による飲酒の健康状態への影響を提示することによって、遺伝因子と環境因子の相互作用の重要性を例示する。まずこの遺伝子多型と高血圧の関係について地域住民を被験者として調べた。正常型 ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型を有する男性において高血圧が多かったが、女性ではこの関連を認めなかった。多変量ロジスティック解析の結果、高血圧の独立規定因子は男女とも、年齢と肥満係数 BMI であったが、アルコール消費量は、男性においてのみ高血圧の他の独立規定因子だった。しかし、ALDH2 遺伝子多型は男性、女性ともに高血圧の独立寄与因子ではなかった。ALDH2 遺伝子多型と高血圧の間の外見上の密接な関連は実際のところアルコールの消費量の差によって説明できた。

さらにアルコール摂取量、ALDH2 遺伝子多型と HDL コレステロールの間の相互作用を検討した。欧米人におけるアルコール摂取量とアルコール脱水素酵素 ADH3 遺伝子多型の関連と比較して日本人の ALDH2 遺伝子多型では HDL コレステロール値に非常に異なった反応を示した。ADH3 遺伝子多型と異なり、アルコール摂取量が ALDH2 欠損型遺伝子多型を有する被験者では HDL コレステロールを上げなかった。このため ALDH2 欠損型遺伝子多型を有する人では飲酒による心筋梗塞抑制効果は期待できないと思われる。

### 1. はじめに

遺伝および環境の因子が多く疾患の発症に対して重要な役割を果たす。それぞれの要素の貢献の程度は疾患によって異なる。図1では種々の疾患におけるそれぞれの要素の貢献の程度を示す。たった1つの遺伝情報の変異が特定の遺伝子の障害をもたらしフェニルケトン尿症 phenylketonuria のような、いわゆる単一遺伝子疾患の場合に、遺伝因子の貢献は環境の因子よりはるかに重要である。このような病態は図1の最上部に置かれる。一方感染症の場合に図1の下部に置かれる。たとえばインフルエンザのような疾患では、遺伝因子の貢献は環境因子であるインフルエンザウイルスより重要ではない。しかし、単一遺伝子疾患の場合にさえ、環境因子が若干の役割を果たす。例えば、日本では80,000の出生児に対して1人発生し、ヨーロッパや合衆国で更に頻度の高いフェニルケトン尿症 phenylketonuria では、必須アミノ酸：フェニルアラニン phenylalanine の代謝酵素遺伝子に欠損を来し、重篤な精神遅滞を起こす。Phenylalanine が患児の血液と尿に蓄積し、その結果精

神遅滞、てんかん発作、振戦や行動障害を起こす。多くの国が新生児のためにフェニルケトン尿症検査を採用している。検査が陽性の幼児に対し phenylalanine 摂取量を制限することによって、患児の代謝異常を修正することが出来る。この対策によりフェニルケトン尿症の特徴である精神発達障害を防ぐことが出来る。フェニルケトン尿症は遺伝子障害であると考えられるけれども、実際は遺伝因子と環境因子相互間により進展する。

図1の下方ある感染症の場合にでも、遺伝因子が若干の役割を果たす。インフルエンザの流行の間にさえ、一部の人々がまったく発症しない。少なくともこのような場合の一部で、強い免疫機構のような遺伝因子、あるいは親から継承された保護機構がインフルエンザ発症を阻止するのであろう。

高血圧、糖尿病、動脈硬化症やがんなどの多くの慢性疾患は多遺伝子疾患と呼ばれる。このタイプの疾患では、多数の遺伝と環境の因子の組み合わせによって起こされる。このタイプの大部分の疾患では適切な条件で環境因子をコントロールすることによって、疾患発現が外見上明白にならない。このため、このタイプの疾患は「生活習慣病」と呼ばれる。

アルコール代謝に重要な2つ酵素の一つであるアルデヒド脱水素酵素 aldehyde dehydrogenase の遺伝子変異

---

1) 京都女子大学家政学部生活福祉学科教授  
2) 甲賀病院内科医長  
3) 滋賀医科大学福祉保健医学講座教授

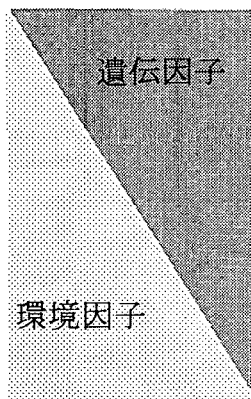


図1 遺伝因子と環境因子の相互作用

すべての疾患は遺伝因子と環境因子がからみあって発症するが、それぞれの因子の関与程度は疾患によって異なる。

は北東アジア人以外に存在しないが、本項ではこの遺伝子変異と関連する健康状態の変化を例示することによって、遺伝因子と環境因子間の相互関連の重要性に焦点を当てる。このようにある遺伝子多型の出現が地理的・人種的に限定される理由は何千年以上前に現代人の進展と拡大がどのように起こったかに関連している。

単一遺伝子疾患  
(フェニルケトン尿症など)

多遺伝子疾患  
(高血圧などの生活習慣病)

感染症

## II. 現代人の進展と拡大

およそ 100,000 年前の旧世界ではヒト科動物は形態学的に多様な種族が多数共存していた。アフリカと中東ではホモ・サピエンス *homo sapiens* が、アジアでは *homo erectus* ホモ・エレクトゥス (Java) と、シナントロプス・ペキネンシス *Sinanthropus pekinensis* (中国)；そしてヨーロッパでは、ネアンデルタール人 *Neanderthalensis* (図2) がいた。しかし、30,000 年前までにこの多様性は消失し、ヒトが形態上も行動上も近代的なかたちに発展していった。この変遷の課程に関しては2つの学説があり、2学説間に激しい議論がある：一学説では起源が多地域にあり、すべてが現代人と連続しているとする。別の学説は単一起源を唱える。今日、DNA 遺伝学における最近の進歩によつての「現代人の起源説：アフリカ起源説」が有力になってきた。現代人の DNA、特にミトコンドリアと呼ばれる細胞小器官にだけ存在しているミトコンドリア DNA (mtDNA) の研究により、人種間の遺伝子変異は比較的小さく<sup>1)2)</sup>、ヒトは驚くほど同種であることが明らかになっている。現代人における人種間の類似性が高いこととは対称的に、我々に最も近い種族であるチンパンジーの間での遺伝子変異ははるかに大

### 人類の祖先：アフリカ単一起源説

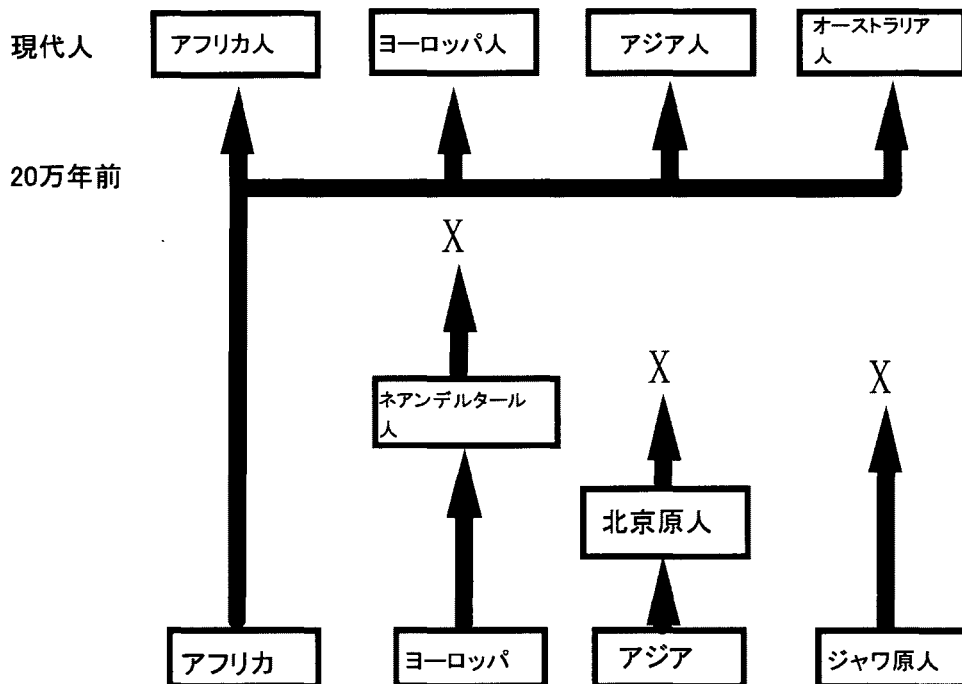


図2 ホモ・サピエンス *homo sapiens*, *homo erectus* (Java), シナントロプス・ペキネンシス *Sinanthropus pekinensis* (中国) とネアンデルタール人 *Neanderthalensis*

きい<sup>3)</sup>。さらに、同一集団内のチンパンジー間の遺伝子の変異は、ヨーロッパ、アジア、そしてアフリカの現代人間の変異よりはるかに大きい。ホモ・サピエンス：アフリカ起源説を支持して、Cann と Wilson は mtDNA における遺伝子変異が最も高頻度であるのがアフリカ人の間に存在することを示した<sup>1)</sup>。これはホモ・サピエンスが最初にアフリカで発生したことを意味している。つまりアフリカ人は突然変異の結果としての遺伝的多様性を蓄積する時間がより長かったことを意味する。彼らはさらにアフリカ住民と他の現代人たちの間の遺伝変異の程度を参照して、ホモ・サピエンスがアフリカにおいて今から 100,000 から 400,000 年前に誕生したことを算出した。現代人の間の低量の遺伝子相違は、我々の祖先は比較的小集団のホモ・サピエンスであったことを示唆する。Rogers と Harpending による mtDNA 解析の結果も 10,000~50,000 人が構成するホモ・サピエンスの小集団が、50,000~100,000 年前にアフリカから移動したという説を支持した<sup>4)</sup>。最近いくつかのネアンデルタール人の骨格からの DNA が成功裏に分離された<sup>5)</sup>。特に mtDNA の注意深い分析や若干の核 DNA 分析によりネアンデルタール人の DNA が我々自身のものと非常に異

なっていることを明らかにした。ネアンデルタール人と現代人における DNA の間の差の度を算定すると、これらの 2 つの集団は 400,000 年以上前に分離したことを示唆する。

図 3 で描かれるように、現代人がアフリカから、中東、アジア、ヨーロッパに広がって、そして先住者にとって代わった。従ってアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の突然変異は北東アジア人が他のアジア人から分かれた 67,000 年前より後に起こったことになる。

### III. アルコール代謝酵素

2 つの酵素システム、つまりアルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) がアルコール代謝における主要な役割を果たす<sup>6)</sup>。クラス I ADH アイソザイムは、ADH1、ADH2 と ADH3 遺伝子によってコード化されている。これらはエタノールに対して低い Michaelis-Menten 定数 (Km) を持つ (すなわち代謝能力が高い)。ADH2 と ADH3 にはさらにアイソザイムがあり、異なった特性を示す多型がある (図 4)<sup>6)</sup>。

ADH によってのエタノールが分解され、アセトアルデヒドが出来、これが速やかに ALDH によって代謝さ

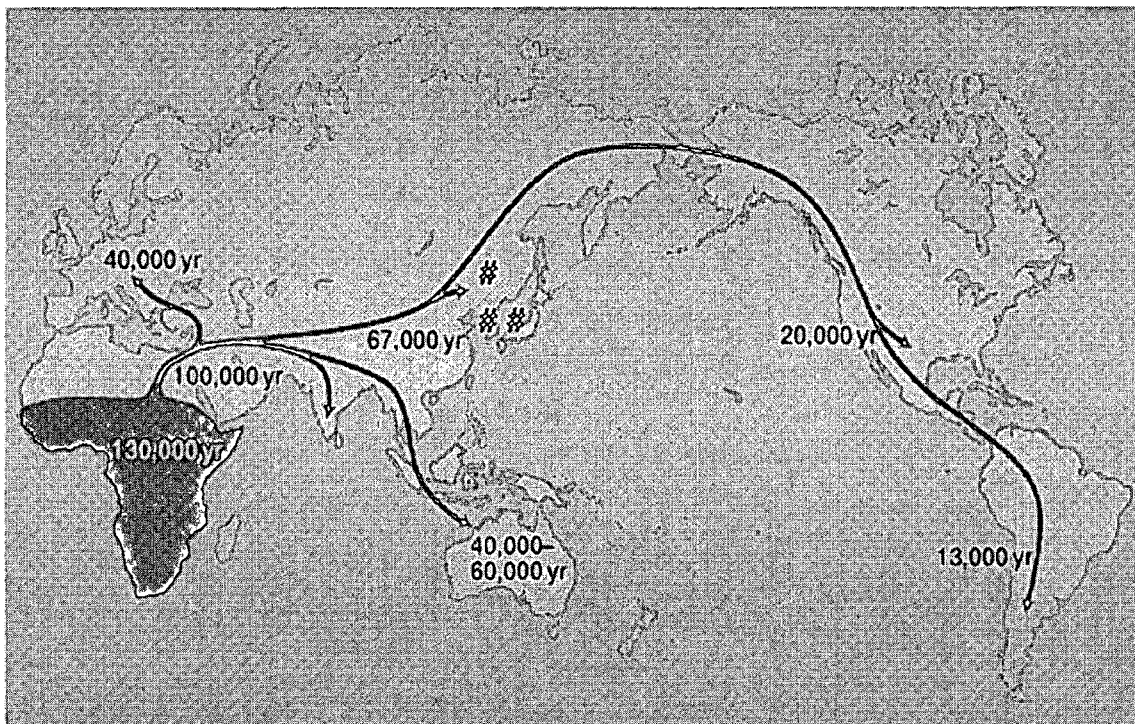


図 3 人類祖先の進化と拡散

ミトコンドリア DNA を解析研究した Wilson の「アフリカ単一起源説」によると、現代人の祖先、ホモ・サピエンス・サピエンスは約 20 万年前アフリカで誕生したとされる。現代人がアフリカから、中東、アジア、ヨーロッパに広がって、そして先住者にとって代わった。従ってアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) 遺伝子の突然変異は北東アジア人が他のアジア人から分かれた 67,000 年前より後に起こった事になる (ALDH2 の突然変異が存在する地域を # で示した)。



方法でポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いて ALDH2 遺伝子多型を決定した<sup>33)</sup>。

### 3) 検診

被験者は坐位にて標準的な血圧計を用いて、少なくとも 5 分間安静の後、収縮期血圧と拡張期血圧を熟練看護師によって 2 回測定した。血圧値は 2 回の平均を用いた。今回高血圧の定義を、収縮期血圧  $\geq 140$  mmHg, または拡張期血圧  $\geq 90$ , または降圧薬の服用のいずれかがあることとした。肥満係数 (BMI=body mass index) を体重 (kg) / 身長 (m) の 2 乗で計算した。

### 4) アルコール摂取量についての情報

アンケートを用いて、熟練看護師がそれぞれの被験者からアルコール摂取量についての情報を得た。1 週間平均の飲酒頻度と摂取量を集計し、1 日平均のアルコール摂取量を計算した。そして飲酒量単位を欧米の研究と同様に設定した。飲酒量 2 単位とは酒 1 合 (エタノールの 23 g), 350 ml のビール 2 本, ウイスキーシングル 2 杯, ワインをグラス (180 ml) 2 杯と定義した。

## 2. 高血圧研究の結果

### 1) 背景因子

表 1, 2 に男女の背景因子を示す。遺伝子多型

ALDH2\*1/\*1, \*1/\*2 と \*2/\*2 の頻度は男性でそれぞれ 45.8%, 46.0%, 8.2%, 女性でそれぞれ, 50.6%, 42.0%, 7.4%であり, 性差はなかった。男性では ALDH2 遺伝子多型により体重, BMI, 血清トリグリセリドおよび飲酒関連の変数において有意な相違を認めた。つまり, 他の遺伝子多型と比較して ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の男性の飲酒量が最も多く, また最も多い飲酒習慣があった。さらに体重, BMI, トリグリセリドはこの群でより高かった。男性の年齢, 身長, 総コレステロール値と HDL コレステロール値, および喫煙率は 3 遺伝子多型群間で差がなかった。

女性では, ALDH2\*2/\*2 遺伝子多型が他の群より年齢が少し高かった。総コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型でより低くかった。男性に比べて女性では飲酒量と飲酒習慣の頻度は少なかったが, 男性と同様に ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の女性が他の遺伝子多型の女性たちに比べて飲酒量と飲酒習慣の頻度が多かった。

### 2) 高血圧

図 6 に ALDH2 遺伝子多型ごとの高血圧有病率を示す。男性では正常型 ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型において高血圧有病率が高かったが, 女性では遺伝子多型間に

表 1 ALDH2 遺伝子多型ごとの背景因子 (男性)

	遺伝子多型			P
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	
N (Total=871)	404	393	74	
年齢 (歳)	58.4 $\pm$ 15.4	58.9 $\pm$ 15.3	55.1 $\pm$ 17.5	0.2
BMI (m <sup>2</sup> )	23.0 $\pm$ 3.0	22.5 $\pm$ 2.9	22.1 $\pm$ 2.7	0.02
総コレステロール (mg/dl)	184 $\pm$ 35	184 $\pm$ 32	189 $\pm$ 32	0.5
トリグリセリド (mg/dl)	160 $\pm$ 118	142 $\pm$ 88	130 $\pm$ 71	0.008
HDL (mg/dl)	54 $\pm$ 15	52 $\pm$ 14	50 $\pm$ 14	0.2
飲酒量 (g/日)	27.3 $\pm$ 20.0	17.9 $\pm$ 21.3	0.9 $\pm$ 4.2	<0.0001
飲酒習慣	86.6%	71.0%	5.5%	<0.0001
喫煙者	50.0%	49.2%	52.7%	0.9

表 2 ALDH2 遺伝子多型ごとの背景因子 (女性)

	遺伝子多型			P
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	
N (Total=1424)	717	602	105	
年齢 (歳)	56.2 $\pm$ 15.9	56.1 $\pm$ 15.4	59.3 $\pm$ 13.6	0.1
BMI (m <sup>2</sup> )	22.6 $\pm$ 3.1	22.5 $\pm$ 3.3	22.6 $\pm$ 3.1	0.9
総コレステロール (mg/dl)	196 $\pm$ 35	198 $\pm$ 34	206 $\pm$ 32	0.01
TG (mg/dl)	119 $\pm$ 75	119 $\pm$ 70	119 $\pm$ 71	0.9
HDL (mg/dl)	61 $\pm$ 14	60 $\pm$ 14	61 $\pm$ 16	0.1
飲酒量 (g/day)	4.5 $\pm$ 7.7	1.5 $\pm$ 5.0	0.1 $\pm$ 1.1	<0.0001
飲酒習慣	37.2%	15.4%	1.0%	<0.0001
喫煙	5.7%	7.0%	11.4%	0.1

高血圧有病率の差はなかった。男性の収縮期血圧と拡張期血圧を図7に示す。両血圧が他の遺伝子多型に比べてALDH2\*1/\*1遺伝子多型の男性で高かった。これらの違いは女性では認められなかった(図8)。表3に多変量ロジスティック解析結果による高血圧の独立規定因子を示す。男女とも年齢とBMIが高血圧の独立規定因子であった。飲酒量は、男性において高血圧の独立規定因子であったが、女性ではそうではなかった。ALDH2遺伝子多型は男性、女性とも高血圧の独立規定因子ではなかった。

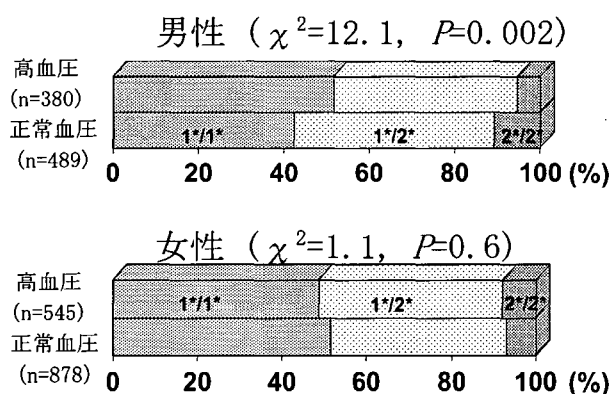


図6 ALDH2 遺伝子多型ごとの高血圧有病率

男性では正常型 ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型において高血圧有病率が高かったが、女性では遺伝子多型間に高血圧有病率の差はなかった。

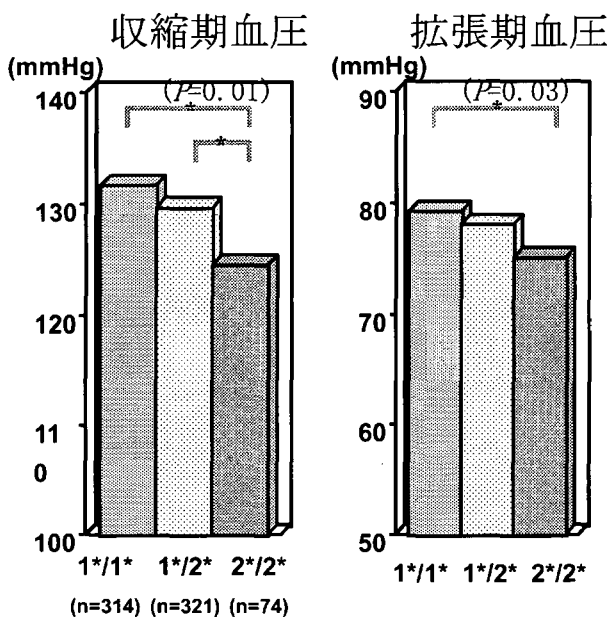


図7 ALDH2 遺伝子多型ごとの収縮期血圧と拡張期血圧 (男性)

両血圧とも他の遺伝子多型に比べて ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の男性で高かった。降圧薬服薬者は除外した。

## V. アルコール摂取量, ALDH2 遺伝子多型と HDL コレステロール値

欧米人ではアルコール脱水素酵素 ADH2 遺伝子多型の欠損型は比較的まれであるが、40~50%の欧米人が ADH3 に変異を有することが知られている<sup>6)</sup>。最近、欠損型アルコール脱水素酵素 ADH3 遺伝子多型を有する適量飲酒男性では HDL コレステロール値が高く、心筋梗塞の発症率が低いとの報告があった(図9)<sup>7)</sup>。一方北東アジア人に多い ALDH2 遺伝子多型と HDL コレステロール値、および飲酒の関係は知られていない。それで、我々は ALDH2 遺伝子多型、アルコール摂取量と HDL コレステロール値との間の関連を調べた<sup>34)</sup>。

### 1. 方法 血清コレステロールの測定

非絶食血液を採血し、血清脂質を精度管理された1研究所で測定した。

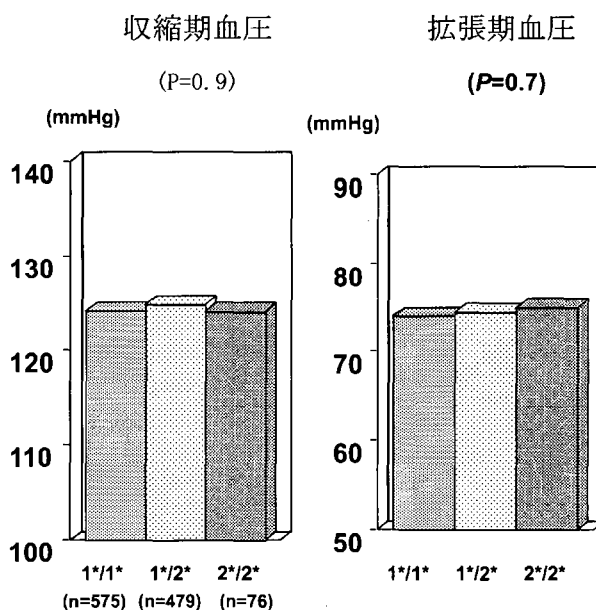


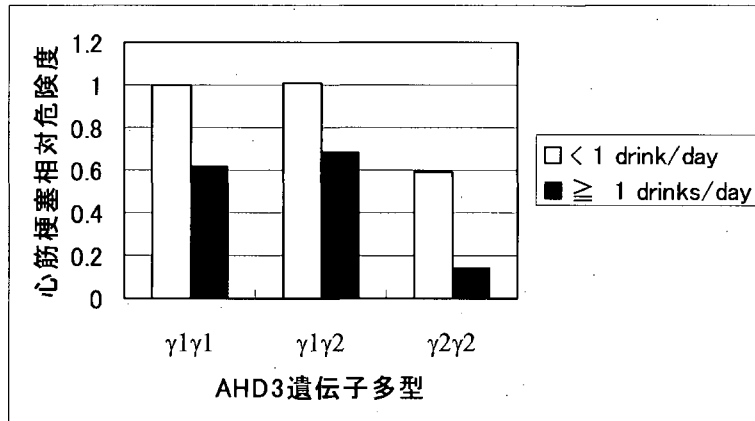
図8 ALDH2 遺伝子多型ごとの女性の収縮期血圧と拡張期血圧

遺伝子多型と血圧に関連はなかった。降圧薬服薬者は除外した。

表3 多変量ロジスティック解析による高血圧独立規定因子

	男性	女性
年齢	$P<0.0001$	$P<0.0001$
BMI	$<0.0001$	$P<0.0001$
飲酒量	$P=0.03$	$P=0.5$
喫煙	$P=0.5$	$P=0.5$
ALDH2 遺伝子多型 (1*/1*) : (1*/2*+2*/2*)	$P=0.1$	$P=0.3$

## ADH3 遺伝子多型と飲酒、心筋梗塞リスク



## ADH3 遺伝子多型と飲酒、HDL コレステロール値

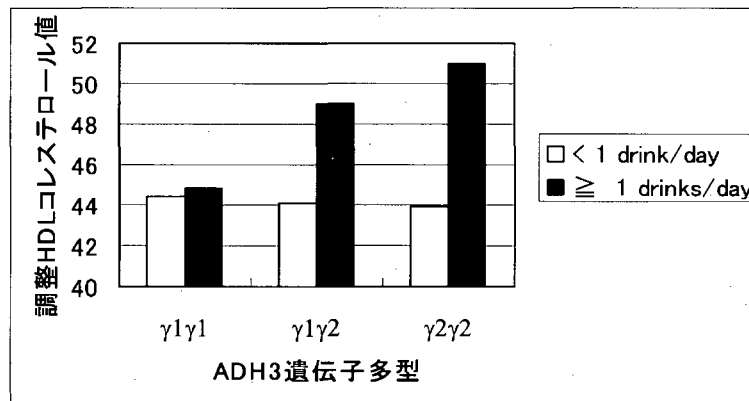


図9 ADH3 遺伝子多型と飲酒、HDL コレステロール値、心筋梗塞リスク (文献7より)

上図は ADH3 遺伝子多型ごとの飲酒による心筋梗塞リスク (相対危険度) の影響を示す。飲酒量が 1 日 1 飲酒単位未満で ADH3 遺伝子多型が正常型 (γ1γ1) 男性の心筋梗塞リスクを基準 1 としたときの相対危険度を表している。飲酒量が 1 日 1 飲酒単位以上の γ1γ1 遺伝子多型男性 (P=0.04)、欠損ヘテロ接合体 (γ1γ2) 遺伝子多型男性 (P=0.04)、欠損ホモ接合体 (γ2γ2) 遺伝子多型男性 (P<0.001) において有意に心筋梗塞相対危険度が低下している。

下図は ADH3 遺伝子多型ごとの飲酒による多変量調整 HDL コレステロール値 (善玉コレステロール) の影響を示す。飲酒量が 1 日 1 飲酒単位未満で ADH3 遺伝子多型が正常型 (γ1γ1) 男性に比べ飲酒量が 1 日 1 飲酒単位以上の欠損ヘテロ接合体 (γ1γ2) 遺伝子多型男性 (P=0.004)、欠損ホモ接合体 (γ2γ2) 遺伝子多型男性 (P=0.03) で有意に多変量調整 HDL コレステロール値が増加している。

## 2. 結果 HDL-, 総コレステロール値についての結果

1 日に 2 単位以下の飲酒をする男性間では、調整 HDL コレステロール値 (年齢、喫煙状態、BMI、HbA1c で補正) は 3 つの ALDH2 遺伝子多型間で有意な差はなかった (表 1)。しかし、飲酒量が 1 日 2 単位以上の男性では ALDH2\*1/\*1 を有する男性が ALDH2\*1/\*2 を有する男性より調整 HDL コレステロール値が有意に高かった (56±1 対 51±1 mg/dl, 平均±SE; P<0.0001) (図 10)。これらの相違は ALDH2\*2/\*2 遺伝子多型では見られなかった。

1 日に 2 単位以下の飲酒をする男性間では、調整総コ

レステロール値は ALDH2\*1/\*1 を有する男性において ALDH2\*2/\*2 を有する男性より低かった (181±3 対 195±4 mg/dl; P=0.001)。1 日に少なくとも 2 単位飲酒した男性では調整総コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 を有する男性において ALDH2\*1/\*2 を有する男性より低かった (181±2 対 187±3 mg/dl; P=0.031) (図 11)。

1 日飲酒量 0.5 単位以下の女性では、調整 HDL コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型を有する群が ALDH2\*1/\*2 遺伝子多型を有する群より高かった (60±1 対 58±1 mg/dl; P=0.04) (図 12)。また ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型を有する群の調整総コレステロール値が他の

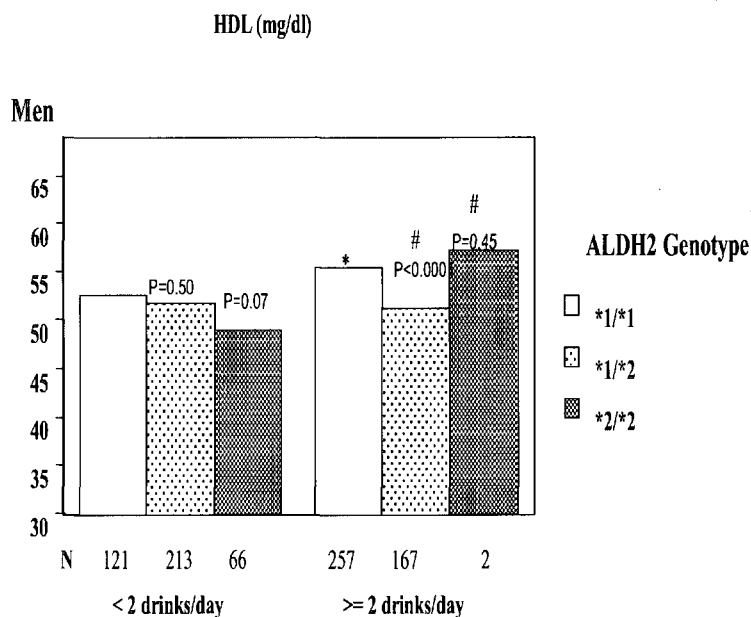


図10 ALDH2 遺伝子多型と飲酒の HDL コレステロール値に対する影響 (男性)

1日に2単位以下の飲酒をする男性間では、調整 HDL コレステロール値 (年齢、喫煙状態、BMI、HbA1c で補正) は3つの ALDH2 遺伝子多型間で際立って異なっていなかった。一方、飲酒量が1日2単位以上の男性では ALDH2\*1/\*1 を有する男性が ALDH2\*1/\*2 を有する男性より調整 HDL コレステロール値が有意に高かった ( $56 \pm 1$  対  $51 \pm 1$  mg/dl, 平均  $\pm$  S.E.;  $P < 0.0001$ )。これらの相違は ALDH2\*2/\*2 遺伝子多型では見られなかった。数字の P 値は同じ飲酒量カテゴリー内で ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の例との比較による。一方、同じ遺伝子多型内で飲酒量2単位未満か以上で比較した値は \* ( $P < 0.05$ ) と # (有意なし) で示す。Genotype=遺伝子多型

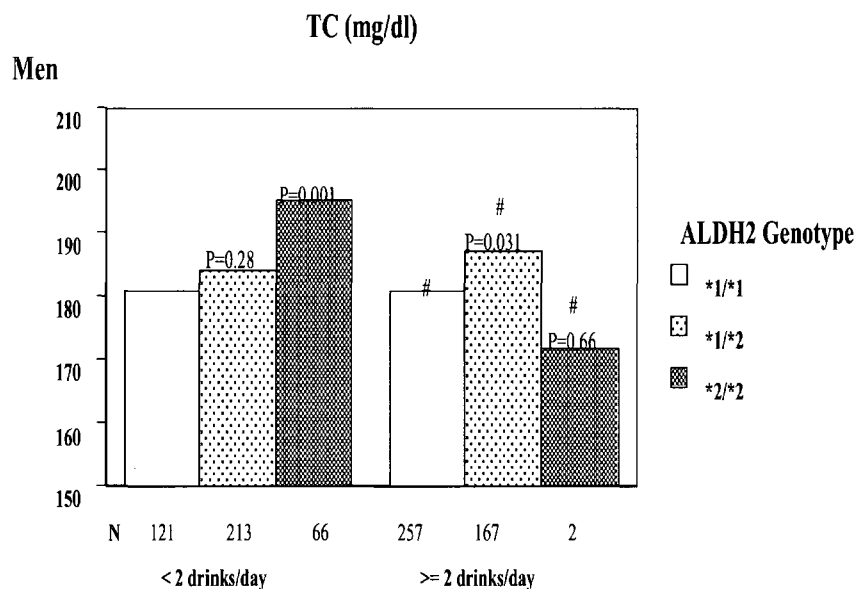


図11 ALDH2 遺伝子多型と飲酒の総コレステロール値に対する影響 (男性)

1日に2単位以下の飲酒をする男性間では、調整総コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 を有する男性において ALDH2\*2/\*2 を有する男性より低かった ( $181 \pm 3$  対  $195 \pm 4$  mg/dl;  $P = 0.001$ )。1日に少なくとも2単位飲酒した男性では調整総コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 を有する男性において ALDH2\*1/\*2 を有する男性より低かった ( $181 \pm 2$  対  $187 \pm 3$  mg/dl;  $P = 0.031$ )。数字の P 値は同じ飲酒量カテゴリー内で ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の例との比較による。一方、同じ遺伝子多型内で飲酒量2単位未満か以上で比較した値は \* ( $P < 0.05$ ) と # (有意なし) で示す。TC=総コレステロール値, Genotype=遺伝子多型



群より低かった ( $194 \pm 2$  対  $199 \pm 2$  対  $202 \pm 3$  mg/dl; それぞれ  $P=0.003$ ,  $0.01$ ) (図 13)。女性の ALDH2\*1/\*2 遺伝子多型の群では飲酒量を 1 日平均 0.5 単位で 2 分割すると, 多い飲酒量群において調整 HDL コレステロール値が有意に高値であった (0.5 単位未満群:  $58 \pm 1$  対 0.5

単位以上群:  $63 \pm 2$  mg/dl,  $P<0.05$ ) し, ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の群では多い飲酒量群において調整総コレステロール値が有意に低値であった (0.5 単位未満群:  $199 \pm 2$  対 0.5 単位以上群:  $185 \pm 4$  mg/dl,  $P<0.05$ ) (図 12, 13)。

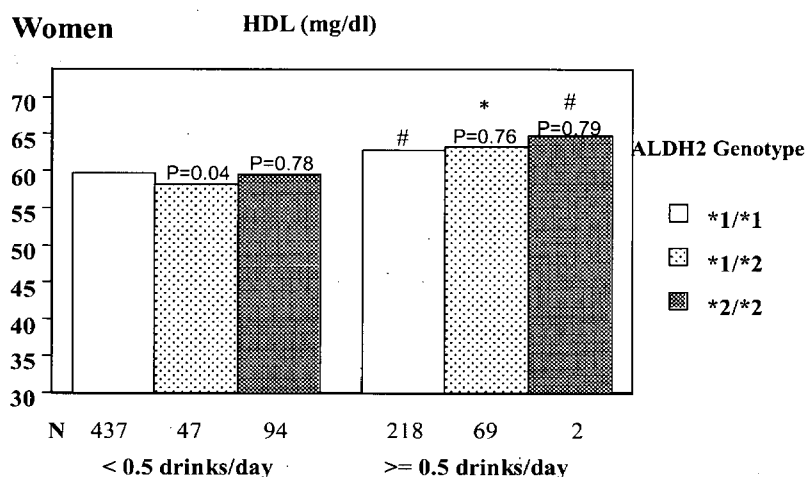


図 12 ALDH2 遺伝子多型と飲酒の HDL コレステロール値に対する影響 (女性)

1 日飲酒量 0.5 単位以下の女性では, 調整 HDL コレステロール値は ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型を有する群が ALDH2\*1/\*2 遺伝子多型を有する群より高かった ( $60 \pm 1$  対  $58 \pm 1$  mg/dl;  $P=0.04$ )。ALDH2\*1/\*2 遺伝子多型の群では飲酒量を 1 日平均 0.5 単位で 2 分割すると, 多い飲酒量群において調整 HDL コレステロール値が有意に高値であった (0.5 単位未満群:  $58 \pm 1$  対 0.5 単位以上群:  $63 \pm 2$  mg/dl,  $P<0.05$ )。

数字の P 値は同じ飲酒量カテゴリー内で ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の例との比較による。一方, 同じ遺伝子多型内で飲酒量 0.5 単位未満か以上で比較した値は \* ( $P<0.05$ ) と # (有意なし) で示す。

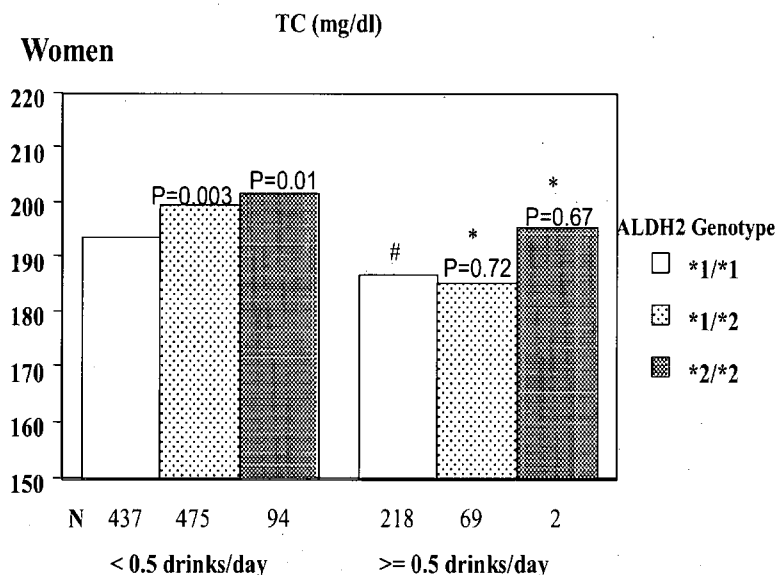


図 13 ALDH2 遺伝子多型と飲酒の総コレステロール値に対する影響 (女性)

ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型を有する群の調整総コレステロール値が他の群より低かった ( $193.6 \pm 2.2$  対  $199.4 \pm 2.1$  対  $201.8 \pm 3.3$  mg/dl; それぞれ  $P=0.003$ ,  $0.01$ )。ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の群では多い飲酒量群において調整総コレステロール値が有意に低値であった (0.5 単位未満群:  $199 \pm 2$  対 0.5 単位以上群:  $185 \pm 4$  mg/dl,  $P<0.05$ )。

数字の P 値は同じ飲酒量カテゴリー内で ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の例との比較による。一方, 同じ遺伝子多型内で飲酒量 0.5 単位未満か以上で比較した値は \* ( $P<0.05$ ) と # (有意なし) で示す。

HDL コレステロール値が 80 mg/dl 以上の場合 CETP (コレステロール・エステル転送タンパク) 遺伝子変異が想定出来るため、それらの被験者を除外して統計解析を行ったが、解析結果に本質的差違は生じなかった。

## VI. 考察

### 1. ALDH2 遺伝子多型と高血圧

飲酒の影響を考慮に入れないとき、男性において ALDH2 遺伝子多型がこれまで我々が検討した全ての遺伝子多型 (アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型, アンジオテンシノーゲン M235T 多型,  $\alpha$ -adducin Gly460Trp 多型など) の中でもっとも高血圧との関連が強かった。しかし、この関連は女性ではまったく認められなかった。アルコール摂取量を考慮した多変量ロジスティック解析によると ALDH2 遺伝子多型が男性における高血圧の独立寄与因子ではなくなった。高血圧の独立規定因子は男女ともに年齢と BMI だった。飲酒は、男性では高血圧の独立規定因子の一つだったが、女性では関連がなかった。飲酒習慣を持つ女性が少数であったので、アルコール飲酒量は単変量分析によってさえ高血圧と関連はなかった。以上の所見は遺伝因子と環境因子がどのように相互作用するかを示すために良い例である。ALDH2 遺伝子多型と高血圧の間の外見上の密接な関連はアルコールの消費量による調整にて消失し、高血圧は飲酒を介して発現することを再確認した<sup>12)-23)</sup>。男性に於いて ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の被験者にもっとも多くの高血圧症があったのは、この遺伝子多型の男性が他の遺伝子多型の男性より飲酒習慣を有する人が多く、飲酒量も多かったためである。飲酒習慣のない ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の男性の高血圧有病率は飲酒習慣のない他の遺伝子多型の男性と変わりがなかった。栄養摂取状態、運動習慣、飲酒習慣などを含んだ生活習慣情報を詳細正確に把握することが遺伝子多型と高血圧などの表現形との間の関連を研究する際非常に重要である。

### 2. ALDH2 遺伝子多型と HDL コレステロール

今回の研究で HDL コレステロール値に対する適度の飲酒の有益な効果、すなわち HDL コレステロール値の上昇が ALDH2\*1/\*1 遺伝子多型の男性で最も顕著であることを示した。この所見は Hines らの ADH3 遺伝子多型と適量飲酒、HDL コレステロール値、および心筋梗塞リスクの関連についての研究結果と顕著なコントラストを示す<sup>7)</sup>。Hines ら研究では代謝効率の悪い欠損 ADH3 のホモ接合体被験者では他の遺伝子多型を有する男性に比べ適量飲酒により HDL コレステロール値がより高くなり、心筋梗塞発症率をも減少させた。我々の今

回の研究では心筋梗塞リスクと飲酒の効果を調べることは不可能だが、欠損 ADH3 遺伝子多型にみられたような飲酒による心筋梗塞予防作用は欠損 ALDH2 遺伝子多型では期待出来ない可能性がある。

飲酒が HDL コレステロール値の増加を来すことは確立している<sup>35)</sup>。しかし、アルコールがなぜ HDL を増やすかについての機序については確立していない。飲酒量がアルコール換算で 80~177 g/日の大酒家における研究では HDL コレステロール値の増加はアルコールによりコレステリル・エステル転送タンパク (CETP) の量と活性が低下することが原因であることを示唆した<sup>36)</sup>。しかし、3 週間禁酒の後に 4 週間の適量飲酒 (0.5 g/kg 体重/日) の効果を調べた 1 研究では CETP 活性は変化しなかったが、HDL コレステロール値は明らかに上昇した<sup>37)</sup>。この研究では飲酒によるリポ蛋白リパーゼ活性増加が HDL コレステロール値上昇の一因になったことを示唆した。従って CETP は適量飲酒者での飲酒による HDL コレステロール値上昇の機序ではない可能性がある。いかなる機序が HDL コレステロール値上昇に関与したとしても、欠損 ALDH2 遺伝子多型において血中アセトアルデヒド値が上昇するとその作用が異なってくると考えられる。最近の研究では飲酒によりアポリ蛋白 A1 の輸送率が増えるため HDL コレステロール値が上昇するとの報告もある<sup>37) 38)</sup>。

CETP 遺伝子欠損が日本人に高頻度に存在し、このため HDL コレステロール値が上昇するとの報告がある。金沢地域の研究で 2 つの突然変異: intron 14G (1+) から G への変異とエクソン 15 の D442G 変異のヘテロ接合体頻度は 2 と 7% であった<sup>39)</sup>。また中国人ではその頻度が 4~6% であると報告されている<sup>40)</sup>。CETP 遺伝子欠損と冠動脈リスクとの関連については議論が多い。CETP 遺伝子欠損例で心筋梗塞が増加したとの報告や<sup>41)</sup>、反対にリスクが低下したとの報告がある<sup>42)-44)</sup>。本研究では HDL コレステロール値 80 mg/dl 以上の例を除外した解析でも同様の結果が得られたので、本研究の所見には CETP 欠損が関与しないことを示した。しかし、ALDH2 遺伝子多型と CETP 遺伝子多型の相互関連については今後の検討が必要であろう。

北東アジア人には高頻度に欠損 ALDH2 遺伝子多型が存在する<sup>10) 11)</sup>。飲酒後欠損 ALDH2 遺伝子多型を有する人は血中アセトアルデヒド濃度が上昇し、顔面紅潮その他の症状を来す。欠損 ALDH2 遺伝子多型例では飲酒習慣が少なく、このためアルコール中毒患者とアルコール性肝障害の発症が少ないとの報告がある<sup>35) 42)</sup>。しかし今回の研究では、ALDH2\*1/\*2 遺伝子多型男性の 44% が毎

日 2 飲酒単位以上を飲んでいて、アセトアルデヒドの代謝能力が不十分な人における飲酒は心筋梗塞のリスクが増加する可能性があるばかりでなく、食道や大腸・直腸の癌が増加するとの報告もあるので<sup>45) 46)</sup>、下戸にも飲酒を強要するというわが国の社会習慣は改善すべきと考える。

他の研究の所見と同様に、我々の研究でも女性では飲酒習慣と飲酒量が男性に比べて有意に少なかった<sup>7)</sup>。そのために、女性での適量飲酒の境界値を 1 日 0.5 飲酒単位の飲酒とした。女性での所見は男性に比べて少し異なっていたが、欠損 ALDH2 遺伝子多型例での飲酒による HDL コレステロール値の影響は欠損 ADH3 遺伝子多型の場合とは異なり利点がない点においては男性と同様であった<sup>7)</sup>。

他のアルコール代謝酵素の遺伝子多型についても検討する必要がある。欠損 ADH2 遺伝子多型が日本人に高頻度存在することを知られている。報告によると日本人の 85% が欠損 ADH2 アレルを有するという<sup>47)</sup>。従って本研究の被験者も大多数が欠損 ADH2 アレルを有したと思われる。

## 参考文献

- 1) Cann, R.L., M. Stoneking, and A.C. Wilson. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*, 1987; 325: 32-36.
- 2) Ingman, M., H. Kaessmann, S. Pääbo, and U. Gyllenstein. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature*, 2000; 408: 708-713.
- 3) Clark, G.A. and C.M. Willermet (eds.). *Conceptual Issues in Modern Human Origins Research*. 1997. New York. Aldine de Gruyter.
- 4) Rogers, A.R. and H.C. Harpending. Population growth makes waves in the distribution of pairwise genetic differences. *Mol Biol Evol* 1992; 9: 552-569.
- 5) Krings, M., H. Geisert, R.W. Schmitz, H. Krainitzki, and S. Pääbo. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neanderthal type specimen. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 5581-5585.
- 6) Bosron WF, Lumeng L, Li TK. Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988; 10: 147-158.
- 7) Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 549-555.
- 8) Ikawa M, Impraim CC, Wang G, Yoshiga A. Isolation and characterization of aldehyde dehydrogenase isoenzymes from usual and atypical human livers. *J Biol Chem* 1983; 258: 6282-6287.
- 9) Takeshita T, Morimoto K, Mao X-Q, Hashimoto T, Furuyama J. Phenotypic differences in low Km aldehyde dehydrogenase in Japanese workers. *Lancet* 1993; 341: 837.
- 10) Harada S, Okubo T, Nakamura T, et al. A novel polymorphism(-357G/A) of the ALDH2 gene: linkage disequilibrium and an association with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23: 958-62.
- 11) Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981; 2: 982.
- 12) Choudury SR, Ueshima H, Okayama A, Kita Y, Miyoshi Y. Relationship between blood pressure and alcohol consumption on the previous day in Japanese men. *Hypertens Res* 1998; 21: 175-178
- 13) Klatsky AL, D. Friedman G, Siegel AB, J. Gerard M. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente multiphasic health examination data. *N Engl J Med* 1977; 296: 1194-1200.
- 14) Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure. A new Kaiser Permanente Study. *Circulation*. 1986; 73: 628-636.
- 15) Ueshima H, Shimamoto T, Iida M, et al. Alcohol intake and hypertension among urban and rural Japanese populations. *J Chronic Dis* 1984; 37: 585-92.
- 16) Potter JF, Beevers DC. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984; 1: 119-122.
- 17) Puddey IB, L.J. Beilin, R. Vandongen. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet* 1987; 1: 647.
- 18) Ueshima H, Mikawa K, Baba S, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; 21: 248-252.
- 19) Ueshima H, Ogihara T, Baba S, et al. The effect of reduced alcohol consumption on blood pressure: a randomized controlled, single blind study. *J Hum Hypertens* 1987; 1: 113-119.
- 20) Maheswaran R, Beevers M, Beevers DG. Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hypertensive

- patience. *Hypertension* 1992; 19: 79-84.
- 21) Puddey IB, J.Beilin L, Vandongen R, L.Rouse I, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomised controlled trial. *Hypertension* 1985; 7: 707-713.
  - 22) Maheswaran R, Gill JS, Davies P, Beevers DG. High blood pressure due to alcohol: A rapidly reversible effect. *Hypertension* 1991; 17: 787-792.
  - 23) Ueshima H, Ozawa H, Baba S, et al. Alcohol drinking and high blood pressure: Data from a 1980 national cardiovascular survey of Japan. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 667-673.
  - 24) Kawano Y, Abe H, Kojima S, et al. Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996; 19: 255-261
  - 25) Hsu LC, Tani K, Fujiyoshi T, et al. Cloning of cDNAs for human aldehyde dehydrogenases 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82: 3771-3775.
  - 26) Yamamoto K, Ueno Y, Mizoi Y, Tatsuno Y. Genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase and the effects on alcohol metabolism. *Aruroru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1993; 28: 13-25
  - 27) Takagi S, Baba S, Iwai N, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: the Suita study. *Hypertens Res* 2001; 24: 365-370
  - 28) Itoh T, Matsumoto M, Nakamura M, et al. Effects of daily alcohol intake on the blood pressure differ depending on an individual's sensitivity to alcohol: oriental flushing as a sign to stop drinking for health. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 1211-1217.
  - 29) Okayama A, Ueshima H, Yamakawa M, et al. Low-Km aldehyde dehydrogenase deficiency does not influence the elevation of pressure by alcohol. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 205-208.
  - 30) Tsuritani I, Ikai E, Date T, et al. Polymorphism in ALDH2-genotype in Japanese men and the alcohol-blood pressure relationship. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1053-1059.
  - 31) Tanaka H, Ikai E, Yamada Y. Genetic polymorphisms in alcohol metabolizing enzymes as related to sensitivity to alcohol-induced health effects. *Environmental Health and Prev Med* 1997; 1: 193-200.
  - 32) Amamoto K, Okamura T, Tamaki S, et al. The association of low-Km mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the control of hypertension in a general population. *Hypertens Res* 25: 857-864, 2002.
  - 33) Takeshita T, Morimoto K, Mao X, Hashimoto T, Furuyama J. Characterization of three genotypes of low Km aldehyde dehydrogenase in a Japanese population. *Hum Genet* 1994; 94: 217-223.
  - 34) Nakamura Y, Amamoto K, Tamaki S, et al. Genetic Variation in Aldehyde Dehydrogenase 2 and the Effect of Alcohol Consumption on Cholesterol Levels. *Atherosclerosis* 164: 171-177, 2002.
  - 35) Choudhury SR, Ueshima H, Kita Y, et al. Alcohol intake and serum lipids in a Japanese population. *Int J Epidem* 1994; 23: 940-947.
  - 36) Savolainen MJ, Hannuksela M, Seppanen S, Kervinen K, Kesaniemi Y A.. Increased high-density lipoprotein cholesterol concentration in alcoholics is related to low cholesteryl ester transfer protein activity. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 593-599.
  - 37) De Oliveira E, Silva ER, Foster D, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000; 102: 2347-52.
  - 38) Luc G, Bard JM, Evans A, et al. The relationship between apolipoprotein AI-containing lipoprotein fractions and environmental factors: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME study). *Source Atherosclerosis*. 2000; 152(2): 399-405.
  - 39) Inazu A, Jiang XC, Haraki T, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994; 94: 1872-82.
  - 40) Akita H, Chiba H, Hui SP, Takahashi Y, Matsuno K, Kobayashi K. Cholesteryl ester transfer protein deficiency: identification in the Chinese. *Am J Med Genet* 1995; 59: 399-400.
  - 41) Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in Omagari area of Japan. Marked hyperalpha lipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1053-1059.

- 42) Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, et al. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl estertransfer protein deficiency. *Preventive Medicine*. 1998; 27: 659-67.
- 43) Inazu A, Jiang XC, Haraki T et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994; 94: 1872-82.
- 44) Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1234-8.
- 45) Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(11 Pt 1): 1227-33.
- 46) Murata M, Tagawa M, Watanabe S, Kimura H, Takeshita T, Morimoto K. Genotype difference of aldehyde dehydrogenase 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90: 711-9.
- 47) Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenase, and their relationship to alcohol metabolism. *Hepatology* 1986; 6: 502-510.